

فتودینامیک تراپی در سرطان دهان: مروری بر مقالات

خلاصه

حسین بصیر^۱
 نسیم چینی فروش^۲
 نرگس عزتی گیوی^۳
 ندا مسلمی^۴

سرطان های حفره دهان از شایع ترین ضایعات در سراسر جهان می باشند. درمان های متداول سرطان از قبیل جراحی، شیمی درمانی و اشعه درمانی غالباً سبب ناتوانی در بیماران می شوند. فتودینامیک تراپی (PDT) به عنوان روشی از ترکیب داروهای حساس به نور (Photosensitizer) و نور می تواند به طور انتخابی سلول های سرطانی را تخریب کند که این مسأله در سرطان های سر و گردن بسیار ارزشمند است زیرا جراحی های وسیع در این ناحیه باعث ایجاد مشکلات زیبایی و فانکشنال زیادی می گردد.

روش اجرا: جستجو در منابع الکترونیکی سایت scopus، pubmed و google scholar به منظور یافتن مطالعات کلینیکی به زبان انگلیسی، با کلید واژه های "Photodynamic Therapy" و "Oral cancer" در بازه زمانی ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۰ صورت گرفت.

نتایج: نتایج حاصل از جستجو در کل، ۲۵ مقاله بود، که تنها متن کامل ۱۷ مقاله در دسترس بود. بر اساس نتایج بدست آمده ماده حساس به نور mTHPC نتایج قابل ملاحظه ای را در درمان سرطان های دهان نشان داده است. با وجود بعضی مزایا ماده حساس به نور ALA به دلیل عمق نفوذ کم، تنها در درمان دیسپلازی های سطحی موثر است.

نتیجه گیری: فتودینامیک تراپی یک روش درمانی به منظور از بین بردن بافت تورمورال به صورت غیر تهاجمی می باشد اما این روش برای اینکه بتواند در زمره درمان های متداول سرطان قرار گیرد نیازمند مطالعات بیشتری به منظور یافتن مواد حساس به نور ایده آل و ویژگی های منبع تابش مناسب می باشد.

واژه های کلیدی: فتودینامیک تراپی، سرطان دهان، ماده حساس به نور، لیزر

^۱دندان پزشکی، مرکز پژوهش های دانشجویان دندان پزشکی، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۲دندان پزشکی، مرکز تحقیقات لیزر در دندان پزشکی، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۳دندانپزشکی، مرکز پژوهش های دانشجوی دندانپزشکی، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۴پریودنتیست، مرکز تحقیقات لیزر در دندانپزشکی، استادیار گروه پریودانتیکس، دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

نویسنده مسئول: ندا مسلمی، تلفن: ۰۹۱۲۱۹۹۲۰۶۰
 پست الکترونیک: neda_moslemi@yahoo.com

مقدمه

خارج سازی کارسینومای سلول سنگفرشی به روش جراحی نیازمند برداشت میزانی از بافت اطراف ضایعه به منظور اطمینان از حذف کامل ضایعه است که به دلیل محدودیت های آناتومیک در ناحیه سر و گردن، آسیب به ساختارهای مجاور یا زیرین اجتناب ناپذیر بوده و می تواند ایجاد نواقص عملکردی با درجات مختلف از جمله تطابق ضعیف دنج، اشکالات تکلم، اختلال در حرکت زبان، سختی در بلع شود. پیشرفت های به دست آمده در پروسه های جراحی این امکان را فراهم کرده که در ضایعات پیشرفته تر که نیازمند برداشت مارژین وسیع تری است، امکان بازسازی نقص باقیمانده با پدیکل یا فلپ های آزاد revascularized فراهم شود اگر چه خود می تواند منجر به عوارض و تشکیل اسکار ناخواسته گردد [۶ و ۷].

رادیوتراپی در طی فرآیند درمان می تواند با ایجاد اختلالات کوتاه یا طولانی مدتی همچون خشکی دهان (گزروستومیا)، التهاب مخاط (موکوزیت)، نقص و تغییر در حس چشایی و افزایش پوسیدگی در

سرطان های دهان یکی از ۱۰ سرطان شایع در سراسر جهان می باشد [۱]. کارسینومای سلول سنگفرشی شایع ترین سرطان حفره دهان می باشد و حدود ۹۰٪ از کل بدخیمی های دهان را شامل می شود [۲]. امروزه سالانه در ایالت متحده امریکا بیش از ۳۰۰۰۰ بیمار مبتلا به انواع مختلف سرطان های دهان تشخیص داده می شوند که بیشتر از ۸۰۰۰ نفر از این افراد به دلیل سرطان جان خود را از دست خواهند داد [۳].

اساس درمان سرطان در ناحیه سر و گردن برای تمام بیماران یکسان است و آن دستیابی به کنترل موضعی تومور می باشد [۴]. درمان پایه ای برای کارسینومای سلول سنگفرشی در مراحل اولیه شامل جراحی، رادیوتراپی یا ترکیبی از جراحی و رادیو تراپی است که در مراحل اولیه میزان بهبود مناسبی دارند اگر چه اغلب با اختلالات عملکردی و اختلال در زیبایی به صورت همزمان همراه هستند [۵].

ابتدا یک ماده حساس به نور و یا پیش ساخت های آن، توسط یکی از روش های داخل وریدی، موضعی و یا دهانی به بیمار تجویز می شود. سپس یک بازه زمانی به منظور پخش، استقرار و تجمع دارو در تومور نیاز می باشد. بعد از این فاصله زمانی، ضایعه تحت تابش نور با طول موجی که برای جذب در مواد حساس به نور مناسب می باشد، قرار می گیرد. فعال شدن مواد حساس به نور توسط نور منجر به تشکیل رادیکال های آزاد اکسیژن می شود که این رادیکال های آزاد به عنوان عامل اصلی ایجاد سیتوتوکسیسیته و تخریب سلول های تومورال شناخته شده است [۱۲].

بافت هایی که فعالیت میتوتیک بالایی دارند- مانند بافت های بدخیم- میزان افزایش یافته ای از لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL) را بروز می دهند [۱۳ و ۱۴]. بنابراین این امر سبب تجمع بالای مواد حساس به نور در بافت تومورال می شود [۱۵].

تعداد بسیاری عامل حساس به نور به منظور کاربرد در فتودینامیک تراپی در مطالعات *in vivo* و *in vitro* مورد آزمایش قرار گرفته اند. اما هیچ کدام خصوصیت ایده آل به منظور استفاده در این درمان از خود نشان ندادند [۱۶].

دسته های اصلی مواد حساس به نور مورد استفاده در فتودینامیک تراپی عبارتند از مشتقات پورفیرین ها، کلرین ها، phthalocyanine ها و همچنین porphycenes [۱۷].

مواد حساس به نور به صورت دیگری در سه نسل طبقه بندی می شوند. به صورت سنتی، پورفیرین ها و مشتقات آن نسل اول مواد حساس به نور نامیده می شوند. مشتقات پورفیرین و یا داروهای سنتتیک 5-Aminolevulinic acid که اواخر دهه ۱۹۸۰ ساخته شدند مواد حساس به نور نسل دوم خوانده می شوند. نسل سوم مواد حساس به نور به صورت عمده به داروهای اطلاق می شود که به عناصر بیولوژیک از قبیل آنتی بادی و یا لیزوزوم اتصال می یابند [۱۸].

از جمله اولین مواد حساس به نوری که مورد استفاده قرار گرفت و توانست مورد تأیید قرار بگیرد Porfimer sodium بود. این ماده اکنون دارای مجوز استفاده در درمان سرطان های مری، ریه، معده، مثانه و دهانه رحم می باشد. اما این ماده به صورت کامل در بافت فعال نمی شود و فعال شدن آن در حد میانه می باشد به این دلیل که طول موجی که این ماده برای فعال شدن نیاز دارد (۶۳۰ نانومتر) به میزان کمی در بافت نفوذ میکند و عمق اثر این ماده تنها در حدود ۰/۵ سانتی متر می باشد. همچنین میزان کارایی تبدیل انرژی از نور به منظور تولید رادیکال های آزاد در این ماده در حد میانه می باشد (۰/۵). علاوه بر این حساسیت به نور در پوست برای هفته ها باقی می ماند. علی رغم معایب ذکر شده، پورفیرین ها در درمان سرطان های اولیه معده، ریه، سر و گردن موثر می باشند [۱۹].

با توجه به معایب مواد حساس به نور نسل اول، مواد حساس به نور نسل دوم تولید شدند. در این نسل مدت حساسیت به نور در

دندان ها در ارتباط باشد. در موارد شدیدتر، نکرور بافت نرم و استخوان، فیبروز عضلانی و تحت جلدی، زخم، سختی در بلع (دیس فاژی) و استئوراديو نکرور مندیبل گزارش شده اند. اثرات رادیوتراپی پس از جراحی معمولاً به دلیل افزایش واکنش فیبروتیک به مراتب شدیدتر بوده و این دسته از بیماران درد مختل کننده و اثرات سوء قابل ملاحظه بر کیفیت زندگی را گزارش می کنند [۸].

در کارسینوماهای پیشرفته موضعی در ناحیه سر و گردن، امروزه در اغلب موارد درمان همزمان رادیو تراپی- شیمی درمانی به عنوان درمان استاندارد پذیرفته شده است که اثرات حاد و مزمن آن مشابه، اما شدیدتر از رادیوتراپی تنها می باشد. به همین دلیل رادیوتراپی و شیمی درمانی به طور معمول تنها یک بار و در بیمارانی با ضایعات راجعه یا ضایعات اولیه ایجاد شده در محل رادیو تراپی به کار می روند [۵].

کارسینوما سلول سنگفرشی سر و گردن اغلب همراه با کارسینوما اولیه دیگری در مجرای تنفسی- گوارشی فوقانی است. Field cancerization برای توضیح تومورهای اولیه متعدد در ناحیه سر و گردن پیشنهاد شده است که به معنای حضور یک یا تعداد بیشتری از نواحی حاوی سلول های اپیتلیالی با ساختار ژنتیکی تغییر یافته، در اطراف کارسینوم سلول سنگفرشی در ناحیه سر و گردن است. ۴٪ از بیماران مبتلا به کارسینوما حفره دهان، اوروفارنکس، هایپوفارنکس و حنجره سالیانه یک نئوپلاسم دوم دیگر را تجربه می کنند که شایع ترین آنها کارسینوما مجرای تنفسی گوارشی است. درمان این ضایعات به دلیل اثرات درمان رادیکال گذشته محدود می باشد. جراحی مجدد در همان محل به دلیل از دست رفتن پیشرونده بافت مشکل و گاهی غیر ممکن می باشد. تابش مجدد اشعه افزایش خطر اثرات جانبی جدی را به همراه دارد چرا که بافت های اطراف تا آن زمان بالاترین دوز قابل تحمل اشعه یونیزه کننده را دریافت کرده اند [۹].

به طور کلی، علی رغم پیشرفت های بدست آمده در روش های جراحی و همچنین رژیم های جدید شیمی درمانی و رادیو تراپی، مرگ و میر و همچنین عوارض ناشی از سرطان های دهان در ۲۰ سال اخیر کاهش پیدا نکرده است [۳].

فتودینامیک تراپی یک روش جدید برای درمان سرطان می باشد که دارای عوارض کمی نسبت به سایر روش های متداول می باشد. بنابراین این روش درمانی می تواند دارای مزایایی در مقایسه با جراحی و رادیو تراپی- که درمان های اصلی سرطان می باشند- باشد [۱۰].

فتودینامیک تراپی (PDT) به شکل کنونی در اوایل قرن بیستم معرفی شد. این روش، یک روش درمانی می باشد که از ترکیب داروی حساس به نور، از نور و اکسیژن برای تخریب سلول های سرطانی بهره می گیرد [۱۱].

بنابراین این امکان مهیا می شود که نور به درون حفران بدن منتقل شود [۲۳ و ۲۴].

بررسی مطالعات کلینیکی:

Weing و همکارانش در سال ۱۹۹۰ در مطالعه‌ای تحت عنوان فتودینامیک تراپی در درمان کارسینوم سلول سنگفرشی سر و گردن به بررسی تأثیر فتودینامیک‌تراپی در ۲۶ بیمار با سرطان اولیه پرداختند. در تمامی بیماران یا درمان های قبلی شکست خورده بود یا بیمار درمان های معمول را نپذیرفته بود. آنها از فوتوفرین با دوز ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن استفاده کرده و لیزر با طول موج ۶۳۰ نانومتر و دوز ۷۵ تا ۱۲۵ ژول بر سانتی متر مربع تاباندند. ۷۷٪ بیماران بعد از دوره پیگیری ۶ تا ۵۱ ماهه پاسخ کامل به درمان دادند. برخی عوارض از جمله درد، تغییرات رنگی پوست و میزان بسیار کمی خونریزی و استئونکروز مندیبل گزارش شد. عوارض و واکنش حساسیت به نور حداقل بود [۲۵].

در سال ۱۹۹۱ Gluckman و همکارانش به درمان ۲۵ بیمار با کارسینومای اولیه سر و گردن (Cis و T1 و T2) پرداختند. آنها نیز از فوتوفرین با دوز ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن و لیزر آرگون استفاده کردند. بعد از دوره پیگیری ۸ تا ۵۳ ماهه، ۸۷٪ بیماران به درمان پاسخ کامل دادند. نویسندگان نتیجه‌گیری کرد که فتودینامیک تراپی به واسطه فوتوفرین می‌تواند یک درمان قابل توجه در مخاط دهان باشد اگر چه تنها نقص مهم آن حساسیت به نور در پوست است [۲۶].

در مطالعه‌ای دیگر Grant در سال ۱۹۹۳ در بررسی کاربرد فتودینامیک‌تراپی در درمان سرطان های بدخیم و پیش بدخیم حفره دهان به درمان ۱۱ بیمار با کارسینومای T1 حفره دهان با فوتوفرین با دوز ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن و لیزر قرمز پرداخت. آنها ۴۸ ساعت پس از تزریق، از لیزر با دوز نوری ۵۰-۱۰۰ ژول بر سانتی متر مربع استفاده کردند. بعد از دوره پیگیری ۱۹ ماهه، ۹۲ درصد بیماران به درمان پاسخ کامل دادند [۲۷].

در سال ۱۹۹۹، Kulapedttheroa و همکارانش به درمان ۴۱ بیمار با ضایعات پیش سرطانی (in situ) و کارسینومای حفره دهان و نازوفارنکس (T1 و T2) به روش فتودینامیک تراپی پرداختند. آنها از فوتوفرین با دوز ۲ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم از وزن بدن استفاده کردند. درمان کامل در ۹۲٪ از بیماران با ضایعات موضعی به دست آمد اگر چه میزان شکست کلی ۲۵ درصد گزارش شد [۲۸].

Beil در سال ۱۹۹۴ به درمان ۲۶۲ بیمار با کارسینوم سلول سنگفرشی اولیه سر و گردن پرداخت. ۱۱۰ بیمار به تومور اولیه حنجره (T1 و T2) مبتلا بودند که ۳۳ تن از آنان به رادیوتراپی جواب نداده بودند. ۱۱۲ بیمار به کارسینومای اولیه حفره دهان و بینی و نازوفارنکس (T1 و T2 و Tis) مبتلا بودند و ۴۰ بیمار دچار کارسینومای سطحی حفره دهان بودند. در این مطالعه از فوتوفرین با

بیماران کاهش یافته همچنین مواد حساس به نور این نسل در طول موج بالاتری فعال می شوند بنابر این عمق اثر در این دارو ها مشاهده می شود. علاوه بر این میزان بالای تولید رادیکال اکسیژن و قابلیت بالای انتخابی بودن در بافت تومورال از دیگر خصوصیات مواد حساس به نور این نسل می باشند [۱۹]. از مواد حساس به نور این نسل می‌توان به کلرین، texaphyrins، purpurins و phthalocyanines اشاره کرد.

نسل سوم مواد حساس به نور به منظور داشتن خصوصیت انتخابی بودن بیشتر برای بافت تومورال، به عناصر بیولوژیک مانند آنتی بادی و لیزوزوم اتصال می‌یابند. این نسل از مواد حساس به نور همچنان تحت تحقیق و بررسی قرار دارند. تاکنون ۴ ماده حساس به نور توانسته اند به منظور کاربرد در فتودینامیک تراپی مور تایید قرار بگیرند.

Photofrins (porfimer sodium) در تعداد زیادی از کشورها به منظور درمان سرطان های ریه و مری مورد تایید قرار گرفته است. ALA نیز در چندین کشور به منظور درمان سرطان های پوست مورد تایید قرار گرفته است. دیگر ماده حساس به نور مورد تایید Verteporfins (BPD, benzoporphyrin derivative) در درمان macular degeneration می باشد. تنها ماده حساس به نوری که توانسته به منظور درمان کارسینومای سلول های سنگفرشی پیشرفته سر و گردن مورد تایید قرار بگیرد Foscan (temporfin, meta-tetrahydroxyphenyl chlorin) می باشد که در سال ۲۰۰۱ توانست تاییدیه کاربرد در درمان این سرطان را در اروپا دریافت کند [۲۰].

منبع نوری که برای تحریک ماده حساس به نور به کار می رود باید بتواند طول موجی تولید کند که توسط مولکول هایی که در فاصله بین ماده حساس به نور و منبع نوری قرار گرفته اند، جذب نشوند و بتوانند ماده حساس به نور را فعال کنند. با توجه به نکته فوق طول موج نور تولید شده توسط منبع نور می بایست در محدوده ۶۳۰ تا ۷۰۰ نانومتر و حداکثر تا ۸۰۰ نانومتر باشد. میزان نفوذ نور در این طول موج ها ۰/۵ سانتیمتر برای طول موج ۶۳۰ نانومتر و ۱/۵ سانتیمتر در طول موج ۷۰۰ نانومتر می باشد. همچنین ماده حساس به نور ایده آل، ماده ای می باشد که دارای حداکثر جذب در این ناحیه باشد [۲۱ و ۲۲].

لیزر: بیان شده است که لیزر منبع نور ایده آل برای فتودینامیک تراپی می باشد. این امر به دلیل تک رنگ و همچنین همدوس بودن لیزر می باشد. تک رنگ بودن به نور این توانایی را می‌دهد که دقیقاً با پیک حداکثر جذب نور ماده حساس به نور در محدوده ای که نفوذ نور به بافت در بیشترین میزان خود می باشد، جور شود. بنابراین از افزایش حرارت بافت توسط طول موج هایی که در محدوده فعال کردن ماده حساس به نور نمی باشد، جلوگیری می‌کند. همدوسی به نور این قابلیت را می‌دهد که به آسانی درون فیبرهای نوری متمرکز شود و

یکسال بعد Hopper و همکارانش در یک مطالعه کلینیکی تحت عنوان فتودینامیک تراپی توسط mTHPC برای درمان کارسینوم سلول سنگفرشی حفره دهان به درمان ۱۱۴ بیمار با سرطان Tis و T2 حفره دهان پرداختند. در این تحقیق از فوسکان با دوز ۰/۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن و لیزر با طول موج ۶۵۲ نانومتر و دوز ۲۰ ژول بر سانتی متر مربع استفاده کردند. تابش لیزر تا ۳ بار مجاز بود. بالای ۸۰ درصد بیماران درد قابل ملاحظه را تا ۲ هفته پس از درمان تجربه کردند. ۸۵ درصد بیماران بعد از اتمام فتودینامیک تراپی به درمان پاسخ کامل دادند. بعد از دوره پیگیری ۲ ساله این رقم به ۷۷ درصد و متوسط زنده ماندن به ۷۵ درصد رسید [۳۴].

در سال ۲۰۰۴، D'Cruz و همکارانش اثر meta-tetrahydroxy-phenyl chlorine را در درمان ۱۲۸ بیمار مبتلا به کارسینوم های سر و گردن پیشرفته یا غیر قابل درمان با روش های معمول، مورد بررسی قرار دادند. به بیماران ۰/۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن ماده حساس به نور تزریق شده و پس از ۴ روز با لیزر دیود با طول موج ۶۲۵ نانومتر و دوز ۲۰ ژول بر سانتی متر مربع تحت تابش قرار گرفتند. ۱۰۲ ضایعه در آنالیز مورد بررسی قرار گرفتند که ۴۳٪ ضایعات پس از اولین دوره درمان کاهش ۱۰۰ درصدی توده ضایعه را نشان دادند. طول متوسط دوره پاسخ به درمان ۱۱۷ روز بوده و پس از یکسال ۳۵ درصد باقیمانده از ضایعات بهبود کامل یافتند [۳۵].

Lou و همکارانش در سال ۲۰۰۴ در درمان ۴۵ بیمار مبتلا به کارسینوم عود کننده یا مقاوم به درمان در ناحیه سر و گردن از فتودینامیک تراپی با واسطه mTHPC و با روش درمان درون شبکه ای (interstitial therapy) استفاده کردند. در این روش تعداد متعددی از فیبرهای لیزر به طور مستقیم از طریق سوزن هایی که با هدایت روش های تصویربرداری در عمق ضایعه قرار داده شده اند، در ضایعه قرار داده می شوند. در این بیماران نیز ۰/۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن ماده حساس به نور تزریق شده و پس از ۴ روز با لیزر دیود با طول موج ۶۲۵ نانومتر و دوز ۲۰ ژول بر سانتی متر مربع تحت تابش قرار گرفتند. ۹ بیمار درمان کامل یافتند، ۵ بیمار تا ۱۰ ماه پس از درمان زنده و بدون هیچ بیماری بودند. در ۲۴ بیمار بهبود علامتی درد گزارش شد. (۳۶)

Cooper در سال ۲۰۰۷ جهت درمان ۲۷ بیمار با ۴۲ ضایعه کارسینومای سلول سنگفرشی در ناحیه دهان و اوروفارنکس و عمق نفوذ کمتر از ۵ میلی متر، از ماده حساس به نور meta-tetrahydroxy-phenyl chlorine استفاده کرد. ماده به صورت داخل وریدی و با دوز ۰/۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در زمان ۵ دقیقه تزریق شده و ضایعات ۴ روز پس از تزریق با لیزر دیود با طول موج ۶۵۲ نانومتر و انرژی ۲۰ ژول بر سانتی متر مربع تحت تابش قرار گرفتند. بیماران به صورت ماهیانه سال اول، هر

دوز ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن استفاده شده و ۴۸ ساعت بعد از تزریق، لیزر با انرژی ۸۰ ژول بر سانتی متر مربع تابانده شد. بعد از دوره پیگیری ۹۰ ماهه، ۹۰/۹٪ از بیماران مبتلا به تومور حنجره به درمان پاسخ کامل دادند. بعد از دوره پیگیری ۸۰ ماهه ۹۴/۶٪ از بیماران کارسینومای اولیه حفره دهان و ۹۲/۵٪ از بیماران دچار کارسینومای سطحی به درمان پاسخ کامل دادند [۲۹].

Fa و همکارانش در سال ۱۹۹۶ در درمان سرطان های دهان از آمینو لوولینیک اسید استفاده کردند. به ۱۸ بیمار ۶۰ میلی گرم ALA به صورت خوراکی تجویز شده و تحت تابش ۱۰۰ تا ۲۰۰ ژول بر سانتی متر مربع قرار گرفتند. بیماران به مدت ۴۸ ساعت به نور حساس بودند. ۱۲ بیمار با دیسپلازی به درمان پاسخ دادند اگر چه درمان کامل نادر بود. بیماران مبتلا به SCC وسیع تر پاسخ کمتری دادند. نویسنده ALA را در درمان بیماری های تهاجمی نامطلوب گزارش کرد [۳۰].

Sieron و همکارانش در سال ۲۰۰۱ در مطالعه ای جهت بررسی کاربرد فتودینامیک تراپی در درمان ضایعات پیش سرطانی و سرطان های عودکننده حنجره، به درمان ۵ بیمار مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی و ۵ بیمار مبتلا به لکوپلاکیا پرداختند. در موارد دیسپلازی، ALA ۱۰٪ به صورت موضعی به کار برده شده و در موارد کارسینوم سلول سنگفرشی، ۳ گرم ALA در سه توالی مساوی به صورت خوراکی تجویز شد و بیماران پس از ۵ ساعت تحت تابش با طول موج ۶۳۵ نانومتر و دوز ۱۰۰-۲۵۰ ژول بر سانتی مترمربع قرار گرفتند. مبتلایان به لکوپلاکیا برای ۵ جلسه به صورت هفتگی تحت درمان قرار گرفتند. تمام بیماران احساس درد و سوزش را تجربه کردند و در نتیجه ضد درد نارکوتیک پس از اتمام درمان به کار برده شد. تمام موارد لکوپلاکیا بهبود یافتند ولی بیماران سرطانی بهبودی نسبی نشان دادند [۳۱].

در مطالعه کلینیکی دیگری در سال ۲۰۰۳ Copper و همکارانش به درمان ۹۶ بیمار با کارسینومای عود کننده در حفره دهان پرداختند. آنها از فوسکان استفاده کردند. بعد از اتمام درمان ۵۰ درصد با تائید هیستوپاتولوژی به درمان پاسخ کامل دادند و متوسط زنده ماندن هم بعد از ۱ سال ۷۹ درصد بود [۳۲].

در همان سال Dilkes و همکارانش در بررسی درمان کارسینوم سلول سنگفرشی اولیه مخاط سر و گردن با فتودینامیک تراپی به درمان ۱۹ بیمار مبتلا به SCC (T1 و T2) حفره دهان و حلق پرداختند. آنها از فوسکان ۰/۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن و لیزر با انرژی ۲۰ ژول بر سانتی مترمربع استفاده کردند. بیماران درد عمومی با حداکثر شدت در ۴۸ ساعت پس از درمان را گزارش کردند. همچنین اکثر بیماران تحت بیهوشی عمومی تحت درمان قرار گرفتند. بعد از دوره پیگیری ۶ تا ۱۰۰ ماهه، به استثنای سرطان های حقیقی لارنکس، ۹۳٪ ضایعات T1 و T2 بهبود کامل یافتند [۳۳].

۲ ماه در سال دوم و سپس هر ۳ ماه پیگیری شدند. نتیجه درمانی این روش بهبود کامل ۲۸ ضایعه بود [۳۷].

Rigual و همکارانش در سال ۲۰۰۹ در بررسی اثر فوتودینامیک تراپی در درمان دیسپلازی و سرطان ناحیه سر و گردن از ماده *porfimer spdiu* استفاده کردند. در ۲۶ بیمار ۲ میلی گرم از ماده به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن به صورت تزریق داخل وریدی تجویز شده و ۴۸ ساعت پس از تزریق، بیماران تحت تابش ۶۳۰ نانومتری با دوز نوری ۵۰ ژول بر سانتی مترمربع برای دیسپلازی و ۷۵ ژول بر سانتی مترمربع برای کارسینوما به وسیله لیزر آرگون و دیود قرار گرفتند. پس از دوره پیگیری ۱۵ ماهه، ۲۴ بیمار درمان کامل یافتند. در طی پروسه درمان، عوارض موقتی شامل ادم، درد، خشنی صدا و حساسیت پوستی به نور بود. نویسندگان نتیجه گیری کرد که فوتودینامیک تراپی به واسطه *porfimer spdiu* می تواند بدون باقی گذاشتن هیچ پیامد دائمی، به عنوان درمان جایگزین در درمان دیسپلازی و کارسینومای اولیه حنجره و حفره دهان به کار رود [۳۸].

Lorenz و همکارانش در سال ۲۰۰۹ اثر *meta-tetrahydroxy-phenyl chlorine* را بر درمان کارسینوم سلول سنگفرشی در ۳۵ بیمار مبتلا سنجیدند. حداکثر عمق ضایعات ۱۰ میلی متر و حداکثر اندازه سطح ۶ سانتی متر بود. به بیماران ۰/۱۵ میلی گرم *mTHPC* به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در مدت ۵ دقیقه به صورت داخل وریدی تجویز شد. ۹۶ ساعت پس از تزریق دارو ناحیه ضایعه توسط لیزر غیرحرارتی با طول موج ۶۵۲ نانومتر و با دوز ۲۰ ژول بر سانتی متر مربع تحت تابش قرار گرفتند. در ۶۰ درصد بیماران کنترل موضعی ضایعات و در ۲۸/۵ درصد حذف نسبی ضایعه گزارش شد. ۴ نفر به درمان پاسخ ندادند. میزان نجات یکساله پس از درمان در بیماران ۵۳/۴ درصد بود. هیچ یک از بیماران دچار عوارض جدی نشده و مشکلات کوچکی مثل درد در محل تزریق در ۸۳ درصد گزارش شد که البته به راحتی با دارو درمانی کنترل شده بود [۳۹].

Beil در سال ۲۰۰۶ و ۲۰۱۰ در مجموعه‌ای از مطالعات خود در ارتباط با درمان سرطان‌های ناحیه سر و گردن با روش فوتودینامیک تراپی با مواد حساس به نور مختلف و پیگیری این بیماران در طی سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۰ به درمان ۳۵۸ بیمار با ۳ دسته از ضایعات پرداخت: ضایعات اولیه موضعی، سرطان‌های سطحی حفره دهان T2-T3 و سرطان‌های سر و گردن راجعه. در تمام درمان‌ها فوتوفرین تزریقی با دوز ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در زمان ۵ دقیقه ای تجویز شد. ۴۸ ساعت پس از تزریق ضایعات با عمق کمتر از ۳ میلی متر تحت تابش ۴۰۰ نانومتری و با دوز نوری ۵۰ تا ۷۵ ژول بر سانتی متر مربع در داخل حفره دهان و نازو فارنکس و ۸۰ ژول بر سانتی مترمربع در ناحیه حنجره قرار گرفتند. در ضایعات با عمق بیش از ۳ میلی متر یا تومورهای حنجره، پخش کننده استوانه‌ای در عمق ۰/۵ تا ۲/۵ سانتی متری با دوز نوری ۱۰۰ ژول بر سانتی متر

از طول فیبر به کار برده شد. فوتودینامیک تراپی کمکی حین جراحی پس از خارج سازی تومور و با دوز ۷۵ ژول بر سانتی متر مربع در سرطان‌های عود کننده انجام شد. پس از اتمام درمان بیماران ۱۰ میلی گرم دکاردون تزریقی برای کاهش ادم و ضد درد خوراکی دریافت کردند. بیماران یک هفته بعد و سپس ماهیانه برای یک سال و سپس هر ۳ ماه پیگیری شدند. از این مجموعه ۸۹ درصد از بیماران بهبود کامل را در دوره پیگیری بیش از ۱۶ سال نشان دادند که می تواند نشان دهنده مؤثر بودن این درمان به اندازه درمان‌های معمول باشد. Beil در نهایت این گونه نتیجه‌گیری کرد که فوتودینامیک تراپی یک روش درمانی اولیه و جایگزین بسیار مؤثر در درمان کارسینوماهای سر و گردن است که می تواند ضایعات سرطانی را در مراحل اولیه درمان کم کرده و کمترین میزان مرگ و میر را داشته باشد [۴۰ و ۴۱].

بحث

انتخاب یک روش برای درمان حداکثر در سرطان‌های ناحیه سر و گردن، یک تصمیم چند جانبه است. چرا که به دلیل خواص آناتومیک و عملکردی خاص این نواحی، سرطان سر و گردن و درمان آن اثرات قابل ملاحظه‌ای بر کیفیت زندگی بیماران دارد. در نتیجه برای انتخاب درمان ایده آل، باید اثرات بر کیفیت زندگی و عوارض ناشی از درمان به اندازه احتمال ایجاد ضایعه اولیه دیگر در محل و همچنین از سمت دیگر امکان دستیابی به کنترل موضعی تومور مورد توجه قرار گیرد. در مطالعاتی که در بالا مطرح شده اند به ویژه مطالعات Biel و همکارانش، اثرات فوتودینامیک تراپی به واسطه فوتوفرین به عنوان یک ماده حساس به نور نسل اول در درمان کنسرهای اولیه قابل ملاحظه و قابل مقایسه با درمان‌های معمول است در حالیکه عوارض پس از درمان کمتر بوده بدون اینکه در بیماران اختلال قابل توجهی در عملکرد و زیبایی ایجاد شود [۴۰ و ۴۱].

مطالعات Fan همکارانش [۳۰] و Sieron و همکارانش [۳۱] نشان دادند که ALA اگر چه یک ماده حساس به نور موضعی است و به دلیل نداشتن اثرات سیستمیک بر سایرین ارجحیت دارد اما به دلیل عمق نفوذ کم آن، تنها در درمان دیسپلازی‌های سطحی مؤثر است. *mTHPC* یک ماده حساس به نور نسل دوم است که در مطالعات به کار برده شده پاسخ به درمان در بیماران بسیار قابل توجه گزارش شده است. تمامی بیمارانی که بهبود کامل یافته بودند، حذف کامل بیماری را بدون هیچگونه کاهش برجسته‌ای در عملکرد نشان داده اند. اگر چه به دلیل تجویز سیستمیک دارو، بیماران باید یک هفته در محیط بسته مانده و در هفته دوم از تابش مستقیم آفتاب دوری کنند [۳۴ و ۳۹]. مطالعات D'Cruz همکارانش [۳۵] و Lou و همکارانش [۳۶] نیز *mTHPC* را در درمان موارد پیشرفته و غیرقابل درمان با روش‌های معمول، مؤثر یافتند. چرا که این بیماران

این روش برای بیمار قابل تحمل تر و نتایج بدست آمده از نظر زیبایی قابل مقایسه با روش‌های متداول درمان سرطان می باشد. علاوه بر این زمان بهبودی بعد از درمان در این روش از سایر روش‌ها کوتاه‌تر می باشد. این بدیهی است که فتودینامیک تراپی می‌تواند میزان موفقیت بالایی در درمان بیماران داشته باشد اما نباید نقایص آن را هم نادیده گرفت. از جمله اینکه امکان دسترسی نور به صورت هموزن از طریق میکروکلنرها به شدت محدود بوده و استفاده از سایر روش‌ها از جمله *interstitial placement* با وجود اثرات مطلوب‌تر، تهاجمی‌تر است.

در نتیجه مهمترین نکته قابل توجه در انتخاب فتودینامیک تراپی توجه به stage تومور و انتخاب صحیح نمونه‌ها است. با این وجود برای اینکه این روش بتواند در زمره درمان‌های متداول سرطان قرار گیرد، نیازمند مطالعات بیشتری به منظور یافتن ماده حساس به نور ایده آل و ویژگی‌های منبع تابش مناسب می باشد.

بهبود قابل توجه هم به صورت کلینیکی و هم در کیفیت زندگی نشان دادند.

به طور کلی در درمان سرطان‌های ناحیه سر و گردن در مراحل اولیه فتودینامیک تراپی می‌تواند به عنوان یک درمان مناسب تلقی شود اما نکته قابل توجه لزوم انتخاب صحیح موارد درمانی است. چراکه فتودینامیک تراپی در صورتی مؤثر است که هم ضایعه سطحی باشد و هم امکان دسترسی برای تابش نور وجود داشته باشد.

نتیجه گیری

فتودینامیک تراپی یک روش درمان عالی در سرطان‌های ناحیه سر و گردن است که در سال‌های اخیر پیشرفت‌های قابل ملاحظه‌ای در درمان سرطان‌های اولیه ناحیه سر و گردن با حداقل عوارض و هم چنین امکان استفاده از آن به عنوان درمان کمکی در حین جراحی ضایعات بسیار پیشرفته به دست آمده است.

منابع

- Gillenwater A, Papadimitrakopoulou V, Richards-Kortum R. Oral Premalignancy: New Methods of Detection and Treatment. *Current Oncology Reports* 2006; 8:146-54.
- Jerjes W, Upile T, AkramS, Hopper C. The Surgical Palliation of Advanced Head and Neck Cancer using Photodynamic Therapy. *Clinical Oncology* 2010; 22(9):785-91.
- Ganly I, Kaye SB: Recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck: Overview of current therapy and future prospects. *Ann Oncol* 2000; 11:11-6.
- Allison RR, Cuenca RE, Downie GH, Camnitz P, Bordish B, Sibata CH. Clinical photodynamic therapy of head and neck cancers- A review of applications and outcomes. *Photodiagnosis and Photodynamic Rherapy* 2005; 2:205-22.
- Nysta H.J, TanaI.B, Stewart F.A, Balm A.J.M. Is photodynamic therapy a good alternative to surgery and radiotherapy in the treatment of head and neck cancer? *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2009; 6(1):3-11.
- Nicoletti G, Soutar DS, Jackson MS, Wrench AA, Robertson G. Chewing and swallowing after surgical treatment for oral cancer: functional evaluation in 196 selected cases. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114:329-38.
- Suarez-Cunheiro MM, Schramm A, Schoen R, et al. Speech and swallowing impairment after treatment for oral and oropharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134:1299-304.
- Epstein JB, Emerton S, Kolbinson DA, et al. Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck* 1999; 21:1-11.
- Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003; 63:1727-30.
- Kübler AC, Scheer M, Zöller JE. Photodynamic therapy of head and neck cancer. *Onkologie* 2001; 24(3):230-7.
- Marmur E.S, Schmults C.D, Goldberg J.D. A Review of Laser and Photodynamic Therapy for the Treatment of Nonmelanoma Skin Cancer. *Dermatol Surg* 2004; 30:264-71.
- Allison R.R, Sibata C.H. Oncologic photodynamic therapy photosensitizers. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2010; 7(2):61-75.
- Kessel D. Porphyrin-lipoprotein association as a factor in porphyrin localization. *Cancer Lett* 1986; 33:183-8.
- Jori G and Reddi E. The role of lipoproteins in the delivery of tumour-targeting photosensitisers. *Int. J. Biochem* 1993; 25:1369-75.
- Cuomo V, Jori G, Rihter B, Kenney M.E and Rodgers M.A.J. Liposome-delivered Si(IV)-naphthalocyanine as a photodynamic sensitizer for experimental tumours: pharmacokinetic and

- phototherapeutic studies. *Br. J. Cancer* 1990; 62: 966-70.
16. Allison RR, Downie GH, Cuenca R, Hu XH, Childs C, Sibata CH. Photosensitizers in clinical PDT. *Photodiagn Photodyn Ther* 2004; 1:27-42.
17. Fitsch C, Goerz G, Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology. *Arch. Dermatol* 1998; 134:207-14.
18. Moser JG. Definitions and General Properties of 2nd & 3rd Generation Photosensitizers. In: Moser, JG, editor. *Photodynamic Tumor Therapy-2nd & 3rd Generation Photosensitizers*. Harwood Academic Publishers 1997; 3-8.
19. Hopper C. Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2000; 1: 212-19.
20. Alexander C. Ku"bler. Photodynamic therapy, *Medical Laser Application* 2005; 20: 37-45.
21. Mang T.S, Sullivan S, Cooper M, Loree T, Rigual N. The use of photodynamic therapy using 630 nm laser light and porfimer sodium for the treatment of oral squamous cell carcinoma. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2006; 3(4):272-5.
22. K"ubler AC. Photodynamic therapy. *Med Laser Appl* 2005; 20:37-45.
23. Kalka K, Merk H, and Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. *J. Am. Acad. Dermatol* 2000; 42:389-413.
24. Fritsch C, Goerz G, and Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology. *Arch. Dermatol* 1998; 134:207-14.
25. Weing BL, kurtzman DM, Grossweiner L, Mafee JF, Harris DM, Lobraico RV, Prycz RA, Appelbaum EL. Photodynamic therapy in treatment of squamous cell carcinoma of head and neck. *Arch Otolaryngology Head Neck Surg* 1990; 116:1267-70.
26. Gluckman JL. Hematoporphyrin photodynamic therapy:is there truly a future in head and neck oncology?Reflection on a 5-year experience. *Laryngoscope* 1991; 101: 36-42.
27. Grant WE, Hopper C, Speight PM, Macrobert AD, Bown SC. Photodynamic therapy of malignant and premalignant lesions in patients with "field cancerization": of oral cavity. *J Laryngol Otol* 1993; 107:1140-5.
28. Kulapaditharom B, Boomkittichareon V. Photodynamic therapy for residual or recurrent cancer of nasopharynx. *J Med Assoc Thai* 1999; 82:1111-7.
29. Beil MA. Photodynamic therapy and treatment of neoplastic disease of the larynx. *Laryngoscope* 1994; 104:399-403.
30. Fan KF, Hopper C, Speight PM, et al. Photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for premalignant and malignant lesions of the oral cavity. *Cancer* 1996; 78:1374-83.
31. Sieron A, Namyslowski G, Misiolek M, Adamek M, Dawcyk K. Photodynamic therapy of premalignant lesion and local recurrence of laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258:349-52.
32. Copper MP, Tan IB, Oppelaar H, Ruevekamp MC, Stewart FA. Meta-tetra (hydroxyphenyl) chlorine photodynamic therapy in early-stage squamous cell carcinoma of head and neck search. *Surg* 2003; 129(7):709-11.
33. Dilkes MG, Benjamin E, Ovaisi S, Banerjee AS. Treatment of primary mucosal head and neck squamous cell carcinoma using photodynamic therapy: Results after 25treated cases. *J Laryngol Otol* 2003; 117(9):713-7.
34. Hopper C, Kubler A, Lewis H, Tan IB, Putnam AG, Putnam G. MTHPC-mediated photodynamic therapy for early oral squamous cell carcinoma. *Int J cancer* 2004; 111:138-46.
35. D'Cruz AK, Robinson MH, Biel MA. mTHPC-mediated photodynamic therapy in patients with advanced, incurable head and neck cancer: a multicenter study of 128 patients. *Head Neck* 2004; 26:232-40.
36. Lou PJ, Jager HR, Jones L, Theodossy T, Bown SG, Hopper C. Interstitial photodynamic therapy as salvage treatment for recurrent head and neck cancer. *Br J Cancer* 2004; 91:441-6.
37. Copper M, Triesscheijn M, Tan I, Ruevekamp M, Stewart F. Photodynamic therapy in the treatment of multiple primary tumours in the head and neck, located to the oral cavity and oropharynx. *Clinical Otolaryngology*, 2007; 32: 185-9.
38. Rigual NR, Thankapan K, Cooper M, Sullivan MA, Dougherty T, Popat SR, et al. Photodynamic therapy for head and neck dysplasia and cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135:784-8.
39. Lorenz KJ, Maier H. Photodynamic therapy with meta-tetrahydroxyphenylchlorin in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck: experience with 35 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266:1937-44.
40. Beil M. Advances in photodynamic therapy for the treatment of head and neck cancers. *Lasers Surg Med* 2006; 38(5):349-55.

41. Biel MA. Photodynamic therapy of head and neck cancers. *Methods Mol Biol* 2010; 635: 281-93.